Lane Medical Library

Ein Beitrag zur Kasuistik der primären Lungenmykosen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen medizinischen Fakultät

der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Heinrich Bauer

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

1934

Dekan: Prof. Dr. Schneider
Referent: Prof. Dr. O. Teutschlaender

1934

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät Heidelberg.

Meinen lieben Verwandten

Familie L. Schroth

in Dankbarkeit!

Ein Beitrag zur Kasuistik der primären Lungenmykosen.

(Aus dem Pathologischen Institut der städt. Krankenanstalten Mannheim.)
Leiter: Prof. Dr. Otto Teutschlaender.

Die Bezeichnung Mykosen für Schimmelpilzerkrankungen im Allgemeinen stammt von Virchow. Er hat auch die erste genauere Beschreibung dieser Art von Erkrankung gegeben mit Bestimmung der Pilzart. Wohl existierten schon vorher Berichte darüber, doch waren diese teils durch Ungenauigkeit der Beschreibung, teils durch mangelhafte Kenntnis der Pilze selbst sehr wenig oder gar nicht zu verwerten. Virchow war es nun gelungen, die Entwicklungsgeschichte der Parasiten bei einigen weniger bekannten Pilzkrankheiten weiter zu verfolgen, und vor allen Dingen war er bestrebt, einen tieferen Einblick in die Fruktifikationsvorgänge zu erhalten, da er glaubte, daß die große Unsicherheit, welche in diesem ganzen Gebiete herrschte, besonders auf geringe Kenntnis gerade der Fruktifikationsvorgänge der parasitischen Pflanzen zurückzuführen sei. Er nahm an, daß die in Betracht kommenden Pilze in der Lunge, — es sei hier nur dieses Organ berücksichtigt — sich nur sekundär auf einem vorher erkrankten Gebiet ansiedeln könnten. Doch sprach er an einer anderen Stelle schon ganz klar aus, daß trotz dieses saprophytischen Verhaltens der Pilze es nicht zweifelhaft sei, daß die Verschimmelung, nachdem sie einmal auf dem durch den organischen Zerfall vorbereiteten Boden Platz gegriffen hat, sich in mehr selbständiger Weise ausbreitet und zu dem bestehenden Krankheitsprozeß ein neues Moment der Verschlimmerung hinzubringt, welches auch schon für die äußere, grobe Erscheinung einen bestimmten Einfluß hat. Er fährt fort: „Die Pneumonomykosis, obwohl sie sich immer in Verbindung mit lobulärer Pneumonie fand, und wahrscheinlich aus ihr hervorging, muß daher als eine besondere Krankheit unterschieden werden.“ Es folgten nach dieser grundlegenden Arbeit von Virchow weitere Beschreibungen über Lungenerkrankungen, die durch Pilze verursacht

wurden. (Friedreich, v. Dusch und Pagenstecher, Cohnheim, Fürbringer u. a.). Doch alle diese Autoren nahmen für ihre Fälle im Sinne Virchows ein sekundäres Ansiedeln der Pilze auf vorher schon erkranktem Gewebe an.

Nachdem nun die Aufmerksamkeit durch diese Berichte auf die Bedeutung der Schimmelpilze im Verlaufe gewisser Krankheiten gelenkt worden war, suchten verschiedene Autoren durch das Tierexperiment vollständige Klarheit in die Beziehung der Schimmelpilze zum tierischen Organismus zu bringen und festzustellen, inwieweit diese pathogen sind oder unter gewissen Bedingungen werden können; zumal die älteren Botaniker glaubten, daß die Schimmelpilze keinerlei pathogene Wirkungen für die höheren Tiere und den Menschen besäßen, vor allen Dingen deswegen, weil im menschlichen Organismus nirgends so viel freier Sauerstoff vorhanden sei, wie die Schimmelpilze zu einem fruchtbaren Wachstum brauchen.

Grohé stellte nun fest, daß die Schimmelpilze dem Tier gegenüber eine hohe pathogene Wirkung besitzen. Er injizierte eine Aufschwemmung von Schimmelpilzsporen in die Blutbahn des Kaninchens und fand, daß diese sich in fast allen Organen ansiedelten und schließlich den Tod des betreffenden Tieres herbeiführten. Diese Versuche wurden von Cohnheim und Grawitz nachgeprüft mit zunächst negativen Resultaten. Später gelang es Grawitz doch durch Änderung seiner Versuchsanordnung dieselben Effekte zu erzielen. Er kam auf Grund seiner Experimente zu einem falschen Schluß. Er glaubte nämlich, daß es unter Beachtung gewisser Bedingungen und Voraussetzungen gelingen würde, jeden Schimmelpilz so in seinen biologischen Eigenschaften zu verändern, daß er die Fähigkeit erlangt, auch im lebenden frischen Gewebe und im Innern von Körperhöhlen ein üppiges Wachstum zu entfalten. Diese Ansicht konnte jedoch bald widerlegt werden durch Nachuntersuchungen von Koch und später Gaffky. Sie alle gelangten zu dem Resultat, daß eine maligne Umwandlung von Schimmelpilzen nicht stattfinde, sondern daß unter ihnen pathogene und nicht pathogene Arten zu unterscheiden seien, welche sich sowohl durch biologische, als auch durch morphologische Eigenschaften unterscheiden. Dies war eine wichtige Erkenntnis, die bis in die heutige Zeit noch ihre Geltung hat.

Einen weiteren Schritt hat Lichtheim getan, indem es ihm gelang, pathogene und nicht pathogene Schimmelpilze — zunächst beschäftigte er sich nur mit den Aspergillusarten — zu

unterscheiden und sie zu klassifizieren. Ja, es gelang ihm sogar Zwischenstufen und Übergangsformen zu züchten, und vor allen Dingen prüfte er die Temperaturen, die am geeignetsten sind, pathogene Schimmelpilze hervorzubringen. Er war sich aber auch bewußt, daß mit den von ihm gefundenen Formen die Zahl der pathogenen Pilze nicht erschöpft sei. Weiter hat er festgestellt, daß es nicht nur darauf ankommt, daß ein Schimmelpilz pathogen ist, um gewisse pathologische Veränderungen bei einem Tier hervorzurufen, sondern daß auch die betreffende Tierspecies eine bedeutende Rolle spielt. Das heißt: Pilze, die bei dem einen Tier gewisse krankhafte Veränderungen hervorrufen, brauchen dasselbe bei einem Tier einer anderen Species nicht zu bewirken. Dieses Verhalten war von den Spaltpilzen schon längst bekannt. Welche Unterschiede bestehen nun in der Wirkungsweise von Spaltpilzen und Schimmelpilzen in einem Organismus? Auch auf diese Frage hat vorher schon Grawitz eine Antwort gegeben, und Lichtheim konnte sie bestätigen, wenn er schreibt: „In der Tat besteht, wie auf den ersten Blick ersichtlich, zwischen beiden Affektionen ein wesentlicher Unterschied: die Spaltpilze vermehren sich im Organismus, in den sie eingedrungen sind, während die Schimmelpilze zwar wachsen, ohne daß jedoch die Zahl der Individuen zunimmt. Die Bedingungen, welche sie im lebenden Organismus finden, lassen es nicht zur Sporenbildung kommen, und so bleibt gewöhnlich ihre Entwicklung auf einer Stufe stehen, welche die für die weitere Fortpflanzung nötige Entwicklungsform noch nicht gezeitigt hat."

Lichtheim hat, wie oben gezeigt wurde, schon in vielen Fragen in dem Gebiet der Schimmelmykosen Klarheit geschaffen.

Wenn nun verschiedene Schimmelpilze pathogen auf den menschlichen Organismus wirken, so mußte notwendigerweise auch die Frage gestellt werden, warum denn die Schimmelmykosen verhältnismäßig selten in die Erscheinung treten, zumal doch bekannt war, daß dem Menschen dauernd Gelegenheit gegeben ist, Sporen der betreffenden Pilze, die ja überall, wo freier Sauerstoff und ein einigermaßen geeigneter Nährboden vorhanden ist, wachsen können, einzuatmen. Man braucht ja nur etwas Brot in den Brutofen zu stellen, und man erhält die schönsten Pilzkulturen. Diese Tatsache sucht Schubert so zu erklären, daß bei dieser Erkrankung es weniger auf die Quelle der Entstehung dieser Infektion, als auf die Beschaffenheit des Bodens, auf welchem der Pilz zur Ansiedlung gelangt, ankommt.

Hildebrand hat durch seine experimentellen Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und Lungen aus festgestellt, daß der Nasenrachenraum unter normalen Verhältnissen einen ausgiebigen Schutz bietet gegen das schrankenlose Eindringen von Mikroorganismen. Durch die zentrifugale Bewegung der auf dem Zylinderepithel der Trachea und großen Bronchien sitzenden Flimmerhaare werden die eingedrungenen Sporen in ruheloser Bewegung gehalten, und damit ist die Grundbedingung für die Vermehrung an dieser Stelle nicht gegeben. Gelangen nun doch einmal die Sporen trotz dieses ausgezeichneten Schutzes tiefer, also auf die intakte Lungenoberfläche, so setzt diese im Gegensatz zur Ansicht Flügges dem Eindringen nicht nur keinen Widerstand entgegen, sondern im Gegenteil zeigt sich ein auffallendes Bestreben, die respirierende Oberfläche von den sie tangierenden Gebilden so schnell als möglich durch Aufnahme in das Lungengewebe selbst zu befreien. Die Sporen werden teils als einzelne Individuen, teils in größerer Anzahl durch die den Transport übernehmenden Staubzellen sehr bald in die Saftbahn des Lungengewebes abgeführt. Das Hauptresultat seiner Versuche war also die Feststellung, daß Sporen des Aspergillus fumigatus in das intakte Lungengewebe einzudringen vermögen, doch in seiner weiteren Behauptung ist er zu weit gegangen, daß nämlich die Pilze nicht im Lungengewebe zu wuchern vermögen, und daß kein Transport in das Lungengewebe stattfinden könne.

Eine wertvolle Arbeit ist die von Ribbert, welcher die Schutzkräfte des Organismus gegen die eingedrungenen Pilzsporen erforscht und feststellt, daß diese in den Organismus gelangt, bald von Leukozyten umgeben und von ihnen in ihrer Vitalität derart geschädigt werden, daß sie entweder gar nicht oder nur kümmerlich keimen können. Die Zahl der umgebenden Leukozyten, welche in der Mehrzahl polynukleär sind, soll allmählich abnehmen, so daß die fixen Gewebzellen wieder zum Vorschein kommen. Gleichzeitig haben sich epitheleale Riesenzellen gebildet, welche die schon geschädigten Sporen in sich aufnehmen. Gegen die Ansicht, daß nur phagozytäre Kräfte bei der Vernichtung der Schimmelpilze in Betracht kommen, wendet sich Baumgarten. Er glaubt, daß nach der Infektion mit Schimmelpilzen eine Wucherung fixer Gewebszellen gar nicht eintrete. Folge der Infektion sei lediglich Tod der betroffenen Partien; die vielfach beobachtete sekundäre Einschmelzung führt er auf eine dazukommende Infektion mit Spaltpilzen zurück. Für ihn sind

drei Faktoren für die Vernichtung der Pilze maßgebend: der Mangel an Sauerstoff, die alkalische Reaktion und der mechanische Widerstand des umgebenden Gewebes.

Von den deutschen Forschern hat Kohn auf Grund eines von ihm selbst beobachteten Falles zum 1. Male ausgesprochen, daß ein Schimmelpilz selbständig eine pathologische Veränderung in den Lungen hervorbringen könne, und zwar bestehe sie in einer umschriebenen Nekrose mit demarkierender Entzündung; auch wenn eine primäre Lungenläsion vorausgegangen sein sollte, bewirkt der Pilz eine solch wesentliche Krankheit, daß diese im weiteren Verlauf eine dominierende Stellung einnimmt. Doch vorher hatten schon französische Forscher (Dieulafoy, Chantemesse und Widal) die Mitteilung gemacht, daß es eine unter dem typischen Bilde einer bazillären Lungenphthise verlaufende Affektion beim Menschen gäbe, als deren spezifische Ursache das Eindringen des Aspergillus fumigatus in die Lunge zu betrachten sei. Diese Art wurde als eine Gewerbekrankheit beobachtet bei Leuten, die sich mit dem Mästen junger Tauben befaßten, und man bezeichnete sie daher als Taubenmästerkrankheit (Maladie des gaveurs de pigeons). An der Oberfläche der zur Verfütterung benutzten Getreidekörner haften massenhaft Sporen pathogener Schimmelpilze. Dies ist auch der Fall beim Roggenmehl, das die Haarkämmer bei ihrer Arbeit benutzen. Die französischen Forscher haben sich auch als erste mit den klinischen Erscheinungen befaßt und haben gezeigt, daß sowohl in physikalischer, wie in funktioneller Beziehung die betreffenden Patienten alle Zeichen einer Tuberkulose hätten, aber daß man keine Bazillen im Sputum findet, sondern Mycelien mit oder ohne Fruktifikation. Die Impfung von Tauben mit solchen kann eine experimentelle „aspergilläre" Tuberkulose" erzeugen. Bei einem Teil der Kranken tritt vollständige Heilung ihrer Brustbeschwerden ein, und je weiter die Besserung schreitet, desto geringer wird der Befund von Mycelien im Auswurf und die Ausbeute durch die Kultur. Bei anderen schreitet der Prozeß fort, und ein Jahr später findet man auf einmal Koch'sche Bazillen, welche bei Meerschweinchen Tuberkulose erzeugen, und außerdem Mycelien, welche darin mikroskopisch oder durch Kultur nachweisbar sind. Zwei Jahre später wird der Aspergillus dann gefährlich und die Tuberkelbazillen sehr zahlreich. („La bacillose a remplacé l'aspergillose") Diese entwickelt sich dann in spezifischer Weise weiter. In anderen Fällen wieder ist zwar die Aspergillose auch

mit der bazillären Form kombiniert, aber sowohl der Schimmelpilz als die Bazillen schwinden allmählich aus dem Sputum.

Die Anschauung der französischen Schule über die Aspergillose hat die deutschen Forscher auf Grund ihrer eigenen Beobachtungen wenig überzeugen können. Podack, der sich als erster gegen diese französische Auffassung wandte, teilte nach den bisherigen Ergebnissen die Schimmelmykosen ein in: primäre, bei welchen der Pilz in wenig oder gar nicht veränderten Gebieten auftritt, typisch für sie ist der solide Herd; in sekundäre Mykosen, bei denen sich der Pilz auf vorher schon erkrankten und wesentlich veränderten Lungenbezirken ansiedelt (auf dem Boden einer Tuberkulose, einer bronchiektatischen Caverne, eines hämorrhagischen Infarktes, eines pneumonischen oder gangränescierenden Abschnittes.) Typisch für diese sind als Endergebnis die geruchlosen Gangränhöhlen.

Saxer, der eine große Monographie über die Schimmelmykosen herausgegeben und in umfassender Weise nach dem damaligen Stand auch alle vorher beschriebenen Fälle einer kritischen Betrachtung unterzogen hat, leugnet das Zustandekommen einer sekundären Ansiedelung überhaupt ab und hält auch die Fälle von Virchow, von Dusch und Pagenstecher, von Friedreich nicht für sekundär. Neben seinen von ihm selbst beobachteten Fällen hat er zahlreiche Tierexperimente gemacht. Und ganz im Gegensatz zu der Vielgestaltigkeit der experimentell erzeugten Mykosen ist er bei den Untersuchungen der menschlichen Schimmelpilzerkrankungen zu der Überzeugung gekommen, daß hier in fast allen Fällen der vollkommen gleiche, außerordentlich charakteristische, histologische Prozeß zu finden sei. Er glaubt, daß bei all den verschiedenen als sekundär und primär beschriebenen Fällen der Vorgang der Verschimmelung in genau derselben Reihenfolge der Wucherungsvorgänge der Schimmelpilze einerseits, und andererseits der Reaktionsvorgänge des Gewebes — seien sie nun regressiver oder progressiver Art — sich abspielt. Die Einteilung Podacks hält Saxer für unzweckmäßig. Er stellt dieser den Begriff der „typischen Mykose" gegenüber. Zunächst ist ein solider Nekroseherd vorhanden, in dem die Nekrose bedingt ist durch die Vegetation des Aspergillus fumigatus. Sekundär entsteht durch Lösung des Sequesters eine Höhle, die in Form und Färbung sehr an eine gewöhnliche Gangränhöhle erinnert, sich von dieser aber in charakteristischer Weise durch das Fehlen des üblen Geruches unterscheidet. Gerade die letzte Tatsache haben einstimmig alle Autoren, die bis-

her solche Fälle beschrieben haben, hervorgehoben, und es scheint dies ein Hauptcharakteristikum dieser Erkrankung zu sein. In dieser Weise erklärt nun Saxer auch den von Podack für die primäre Ansiedelung als charakteristisch bezeichneten soliden Herd, der eben nachher vom Gewebsverband sich loslöst und als Sequester ausgestoßen wird; übrig bleibt eine Caverne; wobei es Saxer nicht ablehnt, daß auch eine sekundäre Verschimmelung nekrotischen Lungengewebes stattfinden kann. Auch mit den französischen Autoren setzt sich Saxer auseinander. Er kann nach seinen beobachteten Fällen und deren histologischen Auswertung, ferner auf Grund seiner Studien aller bisher beobachteten Fälle, nicht die Auffassung dieser Autoren teilen. Er glaubt, daß diese durch die Befunde bei der experimentellen Aspergilluserkrankung bei Versuchstieren, die ja in der Tat eine recht bedeutende Ähnlichkeit mit einer akuten Miliartuberkulose in vielen Fällen haben kann, in ihrer Kritik der Befunde am Menschen voreingenommen gewesen seien. Bei der Verwertung des Tierexperimentes zur Erklärung sowohl der klinischen, wie der histologischen Erscheinungsform bei Menschen, sagt Saxer, sei zu berücksichtigen, daß beim Tiere stets ein Infektionsmodus zu Grunde liege, der spontan beim Menschen voraussichtlich niemals möglich sei. Stimmt er auch mit den pathologisch-anatomischen Befunden und Schlüssen der französischen Autoren nicht überein, so hält er diese Arbeit doch für sehr wertvoll und wichtig, weil sie wohl als die ersten genauere klinische Beobachtungen über die Schimmelmykosen gemacht haben und bei Kranken im Sputum durch Jahre hindurch Aspergillusmycelien und Sporen haben nachweisen können.

Die umfassenden Arbeiten Saxers haben dem Kapitel der Schimmelmykosen einen anatomischen Untergrund gegeben und sie als selbständiges Krankheitsbild herausgestellt. Seine Betrachtungen sind für die folgenden Beobachtungen in vielem Wegweiser gewesen, wenn auch seine Vorstellung über den typischen Verlauf der Mykosen später viel umstritten wurde.

So bestand kein Zweifel mehr über die primäre pathogene Wirkung von Schimmelpilzen beim Menschen. In der Folge stehen sich nun die Ansichten von Podack und von Saxer gegenüber. Wechselnd entscheiden sich die Autoren bald für diese, bald für jene und brachten auf Grund eigener Arbeiten und Beobachtungen geringfügige Verbesserungen an.

Alle Abhandlungen, die an und für sich nichts wesentlich Neues bringen, hier eingehender zu behandeln, würde über den

Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen. Es kommt hier nur darauf an, die Probleme, wie sie sich in ihrer chronologischen Reihenfolge ergaben, darzustellen ohne sie kritisch zu beurteilen.

Der Vollständigkeit halber sei hier eingefügt, daß nicht nur Schimmelmykosen der Lunge, sondern auch fast aller anderen Organe beschrieben wurden. In diesem Zusammenhang scheinen mir besonders die Mykosen des Magens wichtig, die zuerst in umfassender Darstellung sämtlicher Fälle der Literatur und eines eigenen beobachteten Falles von Teutschlaender ausführlich besprochen wurden, weil sie in der Art der Gewebeveränderungen viele Analogien zu den gleichartigen Lungenerkrankungen haben. Nekrose, zellige Infiltration, Gewebsproliferation, Hyperämie, Blutungen, oedoematöse Gewebsdurchtränkung, Fibrinausscheidung, Gefäßthrombose, alles Prozesse, die sich in gleicher Weise auch in den Lungen finden. Den vermutlichen Gang der Infektion und der daraus resultierenden Erkrankung erklärt Teutschlaender in seinen Fällen folgendermaßen:

Zunächst ist der Organismus durch jahrelange Magenbeschwerden, durch senile und atherosklerotische Veränderungen geschwächt. Schleimhautdefekte (Stigmata) bieten dem Pilz eine gute Eingangspforte, und so kommt es zur Entwicklung der Erkrankung mit den oben beschriebenen Veränderungen. Dabei spielt die angeborene Disposition und Immunität, ferner der veränderte Magenchemismus eine ausschlaggebende Rolle. In ähnlicher Weise deutet auch Meyenburg seinen von ihm beobachteten Fall. Wenn die Schimmelfäden vom Lumen aus in die Magenschleimhaut vordringen, so verursachen sie in dieser zunächst eine Nekrose, die mit Bildung eines oberflächlichen Schorfes einhergeht. Der nekrotische Bezirk wird nun bald durch eine entzündliche Reaktion des Gewebes abgegrenzt. Diese äußert sich durch eine zellige Infiltration, oedoematoese Quellung und mehr oder weniger reichliche Fibrinausscheidung. Hierzu kommen schließlich proliferative Erscheinungen am Bindegewebe, an den Epithelien der Magendrüsen und den Endothelien der Gefäße. Die Magenmykosen sind aber weit seltener als die Lungenmykosen.

Von neueren Arbeiten sind vor allem die von Lang und Grubauer sehr bemerkenswert, und zwar aus folgenden Gründen. Zunächst berichten sie über eine Schimmelmykose, hervorgerufen durch Mucorineen, wie sie nur ganz selten zur Beobachtung gekommen ist (die Diagnose konnte durch Kultur sichergestellt werden). Gleichzeitig teilen sie auch eine Aspergilluserkrankung mit und stellen die beiden Befunde gegenüber. Sie

kommen für ihre beiden Fälle zu dem Ergebnis, daß der Mucor corymbifer ausgesprochen pathogen wirksam sei, der Aspergillus mehr saprophytisch. Ferner schlagen sie eine andere Einteilung vor, da ihnen unzweckmäßig erscheint, primäre von sekundären Fällen zu unterscheiden. Sie glauben, daß eine Einteilung, welche die Fälle, die durch ausgesprochene Gewebszerstörung infolge des Pilzwachstums unmittelbar zum Tode führen, von jenen trennt, in denen eine andere Krankheit das Bild beherrscht und der Pilz nur als Nebenbefund angetroffen wird, den tatsächlichen Verhältnissen mehr Rechnung tragen würde. In der Tat stellt diese Art der Einteilung ganz andere Gesichtspunkte als bisher in den Vordergrund. Der Mucorfall ist auch noch insofern bemerkenswert, als es sich hier um eine Mischinfektion handelt, und zwar konnten Tuberkelbazillen nachgewiesen werden, ferner zeigten sich in dem mikroskopischen Präparat Kokken. Sie glauben, daß es durch einen tuberkulösen Zerstörungs- und Infiltrationsherd, der anamnestisch nicht ermittelt wurde, zu einer Ansiedelung des Mucor corymbifer kam; durch dessen Wirkung zusammen mit den Kokken traten die tuberkulösen Veränderungen in den Hintergrund. An den Stellen der größten Pilzwucherung waren auffallend wenig Kokken zu finden, eine Tatsache, die mit den Versuchen Saxers übereinstimmt, der Pilzsporen und Kokken iv. einführte.

Esser, der über einen Fall von primärer Lungengangrän, hervorgerufen durch Aspergillus, berichtet und auch sämtliche bisher in der Literatur berichteten Fälle zusammengestellt hat, nennt die Fälle primär, wo die Schimmelpilzansiedelung in unveränderte oder wenig veränderte Gewebsteile zustande kommt; indem er Saxer soweit Recht gibt, als dieser Podacks Meinung, die geruchlose Gangränhöhle sei typisch für die sekundären Fälle, der solide Herd für die primäre Ansiedelung verwirft, ihn aber nicht für berechtigt hält, die ganze Einteilung zu verwerfen. Denn — er beruft sich vor allem auf Lang und Grubauer — es ist, wie er sagt, bewiesen, daß der Schimmelpilz durchaus nicht immer die herrschende Rolle im krankhaften Geschehen einnimmt, wie Saxer glaubt. Ferner ist er der Ansicht, daß für jeden Fall morphologisch nicht faßbare Veränderungen in den Atemwegen angenommen werden dürften, dafür spreche, daß die Lungenverschimmelung überwiegend bei schwer heruntergekommenen Kranken (Diabetes, chronische Sepsis, chronische Ruhr, Carcinom, Hunger) gefunden werde.

In neuerer Zeit hat vor allem Wätjen die Gewebsreaktion bei Schimmelmykosen studiert und eine umfassende Darstellung des jetzigen Standes über dieses Wissensgebiet gegeben. Er hebt hervor, daß die krankmachenden Eigenschaften eines Infektionserregers wesentlich bestimmt werden durch die Organ- und Körperbeschaffenheit des Infizierten, daß auch harmlos schmarotzende Pilze unter veränderten Körperbedingungen des Trägers eine ausgesprochen schädigende Wirksamkeit entfalten können. Auf die Schimmelpilzarten angewandt würde dies bedeuten, daß es heute weniger darauf ankommt, zwischen pathogenen und nicht pathogenen Arten zu unterscheiden, als zu untersuchen, unter welchen körperlichen Bedingungen Schimmelpilze für den menschlichen Körper krankhafte Veränderungen hervorbringen können. Er fährt fort, „Auch erscheint uns heutzutage ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Auffassung primärer und sekundärer Schimmelmykosen nicht mehr so brennend, und wir sind geneigt, der Podack'schen Auffassung von vornherein gegenüber der Saxer'schen Recht zu geben. Beides wird vorkommen können. Geeignete Organveränderungen als „locus minoris resistentiae" wie auch die allgemeine Körperbeschaffenheit hinsichtlich ihrer Widerstandsherabsetzung und Änderung ihrer Reaktionsbereitschaft werden auch für die Haftung und Ausbreitung der Schimmelpilze ebenso von Bedeutung sein, wie das für die Spaltpilze jetzt allgemein anerkannt ist. Nur insofern wird ein Unterschied bestehen, als für die Entwicklung und Vermehrung der Schimmelpilzarten das Sauerstoffbedürfnis und die chemische Reaktion des Nährbodens eine besonders wichtige Rolle spielen werden. Noch darf dies nicht so verstanden werden, daß nur in solchen Organen, die unmittelbar mit der atmosphärischen Luft in Berührung kommen, eine Schimmelpilzwucherung denkbar ist." Die erste Auswirkung der Pilzhaftung, denn das zeigen ja übereinstimmend fast alle beobachteten Fälle, ist die örtliche Nekrose. Der Grad des geweblichen Absterbens wird von Bedingungen abhängig sein, die einmal von dem Ort der Infektion, dann auch von der Reaktionsbereitschaft des Gesamtorganismus bestimmt werden. Die Nekrose als solche kann schon eine Umgebungsreaktion veranlassen, die in exudativ-entzündlichen Vorgängen besteht.

Bei der Besprechung meines eigenen Falles werde ich noch auf die Ausführungen Wätjens zurückkommen.

Da es sich nach dem Vorausgegangenen bei den Schimmelmykosen um eine differentialdiagnostisch wichtige Krankheit

handelt, ist jeder Fall mitteilenswert, und ich lasse deshalb einen zur Sektion gekommenen Fall folgen.

Auszug aus der Krankengeschichte.

Nr. 2677 1932.

(Aus den städt. Krankenanstalten Mannheim, Direktor: Prof. Dr. Kißling.)

Frau E. B. 51 Jahre, kann sich auf keine Kinderkrankheiten besinnen, war früher nie ernstlich krank.

Seit einem Jahr ist sie müde und hat viel Durst. Sie war nie in ärztlicher Behandlung. Genauere Angaben können von der Patientin nicht erhoben werden. 20. 8. 32 Einlieferung ins Krankenhaus: vollkommen benommen, große Atmung, starker Acetongeruch. Patientin reagiert nicht auf Anruf. Zucker im Urin. Uterusblutung. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme, keine Exantheme.

Augen: Pupillenreaktion auf L. und C. langsam, keine Augenmuskelstörung.

Herz: Grenze normal, respiratorische Arythmie. Accidentelles systolisches Geräusch.

Lungen: Grenzen hinten am 10. B. W. D. bds. Vorne rechts an der 6. Rippe. Gute Atemverschieblichkeit. Auskultatorisch: Atmung verschärft, diffuse R.G. über dem linken Unterlappen.

Nervensystem: Sehnenreflexe nicht auslösbar. Hypotonie sämtlicher Muskeln.

Vorläufige Diagnose: Coma diabeticum.

22. 8. 32. Nach der üblichen Therapie wird die Patientin wieder ansprechbar. Remittierendes Fieber. Lunge links Mitte Dämpfung, und klingende R. G. Blutbild: starke Leukocytose und Linksverschiebung.

30. 8. 32. Zunehmende Kreislaufschwäche, Exitus letalis,

Klinische Diagnose: Coma diabeticum. Pyonephrose links mit dauernd hohen Temperaturen. Aspirationspneumonie.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Nr. 474 1932.

(Aus dem pathologischen Institut Mannheim, Leiter: Prof. Dr. O. Teutschlaender.)

Lungen: Leicht gebläht, Oberfläche glatt, blaugrau schiefrig. Consistenz bis auf den linken Unterlappen überall luftkissenartig, im Schnitt graurosa, lufthaltig. Im linken Unterlappen: Gewebe diffus verdichtet mit einem etwa taubeneigroßen härteren Knoten. Im Schnitt hier kein lufthaltiges Gewebe mehr, Farbe dunkelbraunrot mit kleinen bis linsengroßen, unscharf begrenzten an der Oberfläche etwas höckerig hervorragenden, derben Herdchen von rötlich-gelber Farbe. An dieser Stelle sieht man von der Pleura aus unterlinsengroße gelbe Flecke durchschimmern. Beim Einschnei-

den trifft man auf linsengroße, gelbe in der Mitte erweichte Herde mit rötlichem Hof. — Es läßt sich etwas gelbe, zähe Flüssigkeit auspressen, die nicht riecht. Lungenarterien: Die größeren im Lumen frei, die kleineren schlecht erkennbar.

Bronchien: Zeigen stark gerötete Schleimhaut mit eitrig-fibrinösen Auflagerungen. Im Lumen selbst wenig, gelbliche, fadenziehende Flüssigkeit. Hiluslymphknoten von mittlerer Konsistenz und Größe. Im Schnitt grauschwarz glänzend, ziemlich derb.

Nieren: Zeigen das Bild einer ascendierenden Cystopyelonephritis mit Pyonephrose links.

Magen: In Pylorusnähe befinden sich 2 kleine Ulcera.

Uterus: Submucöses Myom.

Mikroskopischer Befund.

Aus den obenbeschriebenen Bezirken des linken Unterlappens werden mehrere Gewebsstücke genauer untersucht.

Auf sämtlichen Schnitten sieht man zunächst ein ausgedehntes Pilzwachstum mit den entsprechenden Gewebsveränderungen. Die Pilze treten in den mannigfachsten Wachstumsformen auf. In einzelnen Bezirken wachsen sie so gleich und gesetzmäßig, daß sie den Eindruck einer bakteriologisch angelegten Kultur erwecken. Mit geringer Vergrößerung sieht man, von einem Zentrum ausgehend, massenhaft Pilzhyphen nach der Peripherie wachsen, so daß das Ganze ein strahlenförmiges Aussehen erhält, und da fast alle Pilzhyphen den gleichen Abstand vom Zentrum haben, fast kreisrund erscheint. Die einzelnen Hyphen zeigen in ihrem Verlauf zahlreiche Verzweigungen nach allen, auch nicht in die Schnittebene fallenden, Richtungen. Besonders auffallend ist die anscheinende Gesetzmäßigkeit dieser dichotomischen Teilungen, welche nicht regellos erfolgen, wie man anzunehmen versucht ist.

Im Zentrum des Pilzwachstums sind fast nur quergetroffene, runde Hyphen zu erkennen. Dann folgt eine radiär verlaufende Schicht von Längsschnitten mit reichlichen, dichotomischen Verzweigungen, die sich vielfach überdecken. Das Ganze erscheint dadurch dunkler gefärbt. Die nächste Zone besteht fast nur aus unverzweigten Hyphen, die sich im Schnitt kaum überkreuzen und dadurch heller erscheinen. Durch diesen Wachstumsrhythmus, der bis zum Rande des Pilzes festgehalten ist, so daß fast gleichbreite hellere Zonen mit dunkleren abwechseln, die eben durch die gesetzmäßige Wachstumsform zustande kommen, erhält der ganze Pilz an dieser Stelle ein kokardenförmiges Aussehen. Die einzelnen Hyphen haben strichförmige, scharf abgegrenzte Konturen, die dunkler gefärbt sind, als die zwischen ihnen liegende Substanz. Die Grundfarbe ist dunkelgrau und geht an manchen Stellen in ein stark abgeblaßtes Blau über. Gegen die Peripherie sind die meisten Hyphen deutlich segmentiert, so daß die Länge der Segmente der Breite entspricht und auf diese Weise fast quadratische Kammern entstehen. Die Breite der die Unterteilung verursachenden Septen ent-

spricht der Breite der strichförmigen Konturen, die an manchen der Abschnürungsstellen leicht eingezogen sind.

In der Gegend des obenbeschriebenen Pilzwachstums ist bei Haemalaun Eosinfärbung keine Organstruktur mehr zu erkennen. Das Gewebe ist nekrotisch, keine Kernfärbung. In der Umgebung befinden sich Alveolen, die mit einem Exsudat und Zelltrümmer erfüllt sind. Bei Elastica-Färbung lassen sich in diesem Bezirk auch einzelne Gefäße noch erkennen: an der bedeutend verschmälerten Elastica. An anderen Stellen hat der Pilz nicht das strahlenförmige Aussehen und die durch den Wachstumsrhythmus bedingte kokardenform. Unregelmäßig angeordnet sieht man teils längs, teils quer getroffene Hyphen von verschiedener Färbbarkeit, heller und dunkler, wahllos in nekrotischem oder mit Exsudat angefülltem Gewebe liegen. Doch im Gegensatz zu dem vorherbeschriebenen ist hier oft noch die Organstruktur als solche erhalten, wenn auch die einzelnen Gewebszellen keine Kernfärbung mehr aufweisen. Es lassen sich also hier noch gut die einzelnen Alveolen und ihre Septen erkennen. Die Konturen der einzelnen Hyphen treten teils stärker, teils schwächer hervor. Segmentierungen sind ganz vereinzelt vorhanden.

Dann sieht man wiederum, losgelöst vom nekrotischen Gewebsverband, frei in einem von diesem gebildeten Hohlraum liegend, einen mit längs- und quergetroffenen Pilzhyphen durchsetzten nekrotischen Gewebsfetzen liegen, der sich als Sequester von dem übrigen Gewebe losgelöst hat.

In der näheren und weiteren Umgebung der Pilzwucherung sind die Alveolen von verschiedener Größe. Dies kommt dadurch zustande, daß teils durch Septenschwund größere Hohlräume gebildet, teils durch Verdickung der Septen die Alveolen verkleinert werden. Die verbreiterten Zwischenwände der Alveolen enthalten reichlich anthrakotisches Pigment, teilweise auch Haemosiderin-Ablagerung. Die Kapillaren sind hier meistens gestaut und mit Erythrozyten reichlich angefüllt. Der Inhalt der Alveolen ist hauptsächlich eiweißhaltiges Exsudat, in dem Zelltrümmer (ohne Kernfärbung) sich befinden. In anderen lassen sich Erythrozyten und Leukozyten nachweisen. Das Epithel der Alveolenwand zeigt in diesen Bezirken keine Kernfärbung mehr. An anderen Stellen wiederum sind die einzelnen Septen gerade noch als zarte Streifen zu erkennen. Ziemlich übergangslos wechseln derartig veränderte Gewebsteile mit normalen ab, in denen die Alveolen in ihrer Größe, in der Breite ihrer Zwischenwände ganz dem gesunden Organ gleichen. Auch ist hier überall Kernfärbung vorhanden. Die Alveolen sind größtenteils leer, nur ganz vereinzelt enthalten sie desquamierte Epithelien.

Genau wie die Alveolen und ihre Zwischenwände von Pilz durchwachsen und von ihm ausgefüllt werden, ist auch die Veränderung an den Gefäßen. An verschiedenen Stellen sind größere Arterien vom Pilze durchwuchert. Ihre Wandung ist hier aufgelöst. Die Gefäße selbst lassen in ihrem übrigen Teil keine Dreischichtung und Kernfärbung mehr erkennen. Das Lumen ist thrombosiert mit Fibrinbalken, im Zerfall begriffenen Leukozyten und Erythrozyten angefüllt. An anderen Stellen des nekrotischen Gewebes zeigen die Gefäße nur schwache Elasticafärbung, keine Dreischichtung mehr, und sind verschiedentlich auch mit Pilzhyphen angefüllt. Wie-

der andere sind thrombosiert und lassen keine direkte Beziehungen zu den Hyphen erkennen. Sie liegen aber auch hier im nekrotischen Gewebe. Ferner sind Gefäße vorhanden, die prall mit Erythrozyten gefüllt sind und an dem Rande in der Nähe der Intima zahlreiche Leukozyten enthalten. Die Gefäßwandung ist dabei intakt. Im gesunden Gewebe, wo auch die Alveolen keine Veränderungen aufweisen, sind sie fast vollständig erhalten. Bei Elasticafärbung sieht man ihre Dreischicht und das Lumen ist mit Erythrozyten, teilweise auch Leukozyten angefüllt.

Die Bronchien sind im nekrotischen Gewebe oft nicht mehr zu erkennen, an anderen Stellen sind sie mit Exsudat und Zelltrümmern angefüllt. Die Struktur als solche ist wohl erhalten, aber die Epithelzellen zeigen keine Kernfärbung mehr. Dann sieht man wieder größere Bronchien ganz mit Pilzen angefüllt, die sich teilweise der Bronchialwand anschmiegen, teils sie durchwachsen und zur Nekrose gebracht haben, ja sie dringen von hier aus zwischen den Knorpelspangen in das umliegende Gewebe ein. Die Knorpelzellen sind teilweise vernichtet ohne Kernfärbung, teilweise sind sie noch gut erhalten. Auch die Alveolen werden von hier aus angegriffen, die an diesen Stellen, wie oben beschrieben, mit zelligem Exsudat angefüllt sind. Nur an ganz wenigen Stellen sind die Alveolarräume, obwohl vom Pilz durchwuchert nicht mit Exsudat und Detritus angefüllt. Der Pilz selbst, der in diesen freien Hohlräumen wuchert, ist besonders gut gefärbt und konturiert, während er in den nekrotischen und mit Exsudat gefüllten Bezirken bedeutend weniger die Farbe aufgenommen hat und abgeblaßt erscheint.

Soweit das Pilzwachstum oder die von diesem verursachten Gewebsveränderungen bis zur Pleura reichen, ist diese im Sinne einer fibrinösen Pleuritis verändert und zeigt Leukozyteninfiltration und Fibrinauflagerung.

Epikrise.

Da die Diagnose Schimmelmykose erst bei der mikroskopischen Untersuchung gestellt werden konnte, war es leider nicht möglich, die genaue Klassifizierung des Pilzes durch Anlegen einer Kultur vorzunehmen. Die Frage, ob es sich im vorliegenden Falle überhaupt um einen Schimmelpilz handelt, kann mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit bejaht werden. Das typische, schon in vielen anderen Arbeiten erwähnte Wachstum mit den charakteristischen Hyphengeflechten und den dichotomischen Verzweigungen lassen alles andere ausschließen. Ferner sind die durch den Pilz verursachten Gewebsveränderungen sehr charakteristisch für die Schimmelpilze und in der gleichen Weise von allen Autoren, die sowohl beim Menschen, wie im Tierexperiment solche Fälle beobachteten, beschrieben. Wahrscheinlich wird es sich in unserem Falle um den Aspergillus fumigatus handeln, eine Ansicht, die sich natürlich ohne Kultur in keiner Weise beweisen läßt. Gestützt wird die Ansicht durch die Tatsache, daß eben der Aspergillus fumigatus in den bis jetzt berichteten Fällen als die häufigste Ursache der Schimmelmykose erkannt wurde, und weil auch die Gewebsveränderungen sich am besten mit den von ihm hervorgerufenen in Einklang bringen lassen. Aber ich glaube, daß die genauere Bestimmung und Klassifizierung der betreffenden Pilzart nicht mehr so unbedingt erforderlich ist, wie es zur Zeit Lichtheims war, wo es sich vor allem darum handelte, die pathogenen von den nicht pathogenen Arten zu trennen. Heute kann man genau pathogene von nicht pathogenen unterscheiden und weiß, daß es sowohl in der Klasse der Mukorineen wie der Aspergilleen pathogene und nicht pathogene gibt, wobei natürlich nur die ersteren für den Menschen von Wichtigkeit sind.

Ich möchte an dieser Stelle nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. E. Gotschlich, Direktor des hygienischen und bakteriologischen Institutes der Universität Heidelberg, für die Durchsicht der mikroskopischen Präparate zu danken. Die Diagnose Schimmelmykose konnte durch ihn bestätigt werden.

Zunächst ist die Frage zu untersuchen, ob das Pilzwachstum im Zusammenhang steht mit den krankhaften Veränderungen der Lunge, und ob es sich um eine intravitale oder postmortale Ansiedlung handelt. Ferner ob auch noch andere Krankheitserreger an dem Prozeß beteiligt sind. Der erste Punkt ist leicht zu beantworten, da überall, wo sich die nekrotischen und exsudativen Vorgänge nachweisen lassen, in unmittelbarer Nähe auch Pilzhyphen, in teils größerer teils kleinerer Ansiedleung zu finden sind. Nirgends sind in den vorliegenden Präparaten nekrotische Bezirke vorhanden, in denen sich kein Nachweis von Pilzhyphen ermöglichen läßt. Daß die Pilze nicht überall das gleichmäßige und schöne Wachstum zeigen, hat wohl seinen Grund darin, daß es sich in dem einen Fall um einen relativ jungen Wachstumsprozeß, im anderen Fall aber wohl um untergehende Pilzhyphen handelt. Für das letztere würde auch vor allem die gerade in diesem Bezirk auffallend schlechte Färbbarkeit sprechen, die auch von vielen Autoren im Sinne des Untergangs von Pilzfäden gedeutet wurde. Ueberall aber schließen sich mit unverkennbarer Deutlichkeit die anatomischen Veränderungen der Lunge an die Ausbreitung der Schimmelpilze an, so daß man mit Sicherheit den Pilz für den Krankheitsprozeß verantwortlich machen kann. Allerdings muß hier noch hinzugefügt werden, daß man aus den pathologisch-anatomischen Veränderungen allein, so charakteristisch sie auch sein mögen, niemals die Diagnose „Mykose" stellen kann, ohne daß man gleichzeitig auch Pilzhyphen in den entsprechend veränderten Organteilen nachgewiesen hat. Ein postmortales Ansiedeln des Pilzes ist mit Bestimmtheit auszuschließen, wegen der Komplexität der Gewebsalteration — wie sich T e u t s c h l a e n d e r in der Epikrise seines Falles von Schimmelmykose des Magens ausdrückt, in der er dieselbe Frage aufgeworfen hat —, die eben nur möglich war zu einer Zeit, wo der Körper über noch gut funktionierende Abwehrvorrichtungen verfügte. Wie aus dem mikroskopischen Befund hervorgeht, sind nur an ganz wenigen Stellen Alveolarräume, obwohl von Pilz durchwuchert, nicht mit Exsudat und Detritusmassen angefüllt. Ich glaube, daß es sich hier, vor allem wegen der auffallenden Seltenheit des Befundes um ein postmortales Weiterwachsen von Pilzhyphen handelt, und zwar an Stellen, wo noch genügend Sauerstoff vorhanden war und gleichzeitig auch der Boden noch kurze Zeit nach dem Tode günstige Bedingungen für das Wachstum darbot; ferner würde für das postmortale Wachstum auch die gute Färbbarkeit und Konturierung sprechen,

was in den großen nekrotischen Bezirken nicht in dem Maße der Fall ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Ansicht Saxers, die er im Anschluß an die Besprechung des Falles von Weichselbaum ausspricht und mit letzterem teilt, über die Tatsache, daß die Alveolen fast alle leer gefunden wurden. Sie glauben, daß dies vor allem dafür spreche, daß eine Pneumonomykosis in unverändertem Lungengewebe, also ohne vorausgegangene Infarcierung oder Infiltration sich etablieren kann. Im Gegensatz dazu möchte ich annehmen, daß diese Tatsache mehr in chronologischem Sinne zu verwerten ist, daß nämlich die Ansiedelung des Pilzes in diesem Falle entweder postmortal oder wenigstens terminal-agonal stattgefunden hat, wo eine Reaktion des Organismus auf die Pilzinvasion nicht mehr möglich war. Besonders wichtig erscheint mir in vorliegendem Falle auch die Tatsache, daß eine Mischinfektion, d. h. ein gleichzeitiges Zusammentreffen von pyogenen Kokken und Schimmelpilzen und Tuberkelbazillen, wie dies in sehr vielen der bisher beobachteten Fällen stattfand, auszuschließen ist. Es sind weder während des Lebens noch im mikroskopischen Präparat solche Erreger festzustellen gewesen. Wenn auch die gegenseitige Beziehung der Schimmelpilze und Spaltpilze bei Mischinfektionen auf das genaueste untersucht wurden, vor allem von Saxer, so glaube ich, daß die Beobachtungen, wo nur die Schimmelpilze für die Gewebsveränderungen verantwortlich zu machen sind, für die genauere Kenntnis der Schimmelmykosen besonders wertvoll sind, da sie eben die reinste Form derselben darstellen.

Nachdem nun eindeutig der Schimmelpilz als Ursache der Gewebsveränderung festgestellt ist, wende ich mich der näheren Betrachtung und Deutung des von ihm verursachten Prozesses zu. Im Vordergrund steht vor allem die Nekrose, welche alle Bestandteile der Lunge: Alveolen, Septen, Bronchien und Gefäße in gleicher Weise betroffen hat, und auch schon bei der makroskopischen Betrachtung als kleintaubeneigroßer derber Knoten imponiert. Ferner gehören auch hierher die unter der Pleura durchschimmernden, unterlinsengroße, gelbe Flecken, welche sich beim Einschneiden als gelbe, in der Mitte erweichte Herde mit rötlichem Hof darstellen und deren ausgedrückte Erweichungsflüssigkeit auffallenderweise keinen Geruch besitzt. Neben der Gewebsnekrose ist besonders in den Alveolen eine reichliche Exsudation nachzuweisen, die in einer serösen Flüssigkeit mit Zelltrümmern an anderen Stellen mit Erythrozyten und ebenfalls Zelltrümmern, besteht. Dem Pilz selbst scheint das Gewebe kei-

nen Widerstand zu leisten, denn rücksichtslos werden Bronchien, Alveolen und Gefäße durchwachsen, ohne daß dabei die Wachstumsrichtung in irgendeiner Weise geändert wird. Die nekrotischen Bezirke gehen ziemlich unvermittelt und übergangslos ins gesunde Gewebe über, im Gegensatz zu den meisten bisher beschriebenen Fällen, bei welchen die nekrotischen Bezirke durch eine deutliche Demarkationszone, hauptsächlich aus Leukozyten bestehend, von dem gesunden Gewebe abgegrenzt sind.

Uebereinstimmend mit sämtlichen bisher beobachteten Fällen ist die Nekrose vorhanden, und man kann diese demnach als ein Hauptcharakteristikum der Schimmelpilzveränderungen auffassen, daneben deuten die Exsudation, die Leukozyten und Erythrozyten auch auf entzündliche Vorgänge hin. Welcher von diesen beiden Prozessen (der Nekrose einerseits und der Entzündung andererseits) der primäre Vorgang ist, läßt sich nicht leicht entscheiden. Die frühere Auffassung geht dahin, daß zuerst die Entzündung vorhanden war, und auf deren Boden sich dann später die Nekrose entwickelt hat. W ä t j e n glaubt, daß die erste Folge der Pilzansiedlung zunächst eine Umgebungsnekrose ist, und daß dieser örtliche Gewebstod als solcher eine Umgehungsreaktion veranlassen wird, die in einer exsudativ-entzündlichen Reaktion sich nur dann erschöpft findet, wenn die Reizwirkung zeitlich begrenzt ist. Diese Ansicht mag für die Erklärung der Umgebungsreaktion richtig sein, da ja der nekrotische Bezirk auf das umgebende Gewebe wie ein Fremdkörper wirken muß, der je nach der Reaktionsbereitschaft des Organismus, die wiederum bedingt ist durch den Kräftezustand des Körpers zur Zeit des Pilzwachstums, eine mehr oder weniger große exsudative Entzündung hervorruft. Dies braucht aber andererseits nicht auszuschließen, daß die Nekrose sich erst auf dem Boden eines entzündlichen Prozesses entwickelt hat, zumal im vorliegenden Falle eine Umgebungsreaktion fast ganz fehlt, dagegen im nekrotischen Bezirk fast sämtliche Alveolen reichlich mit Exsudat gefüllt sind.

Leicht zu erklären sind die vielfach beobachteten Thrombosen. Durch das Einwachsen der Pilzhyphen und der dadurch verursachten Läsion ist dieser Vorgang wohl am besten zu deuten. Diese Erklärung hat auch schon S a x e r gegeben, indem er darauf hingewiesen hat, daß die Thrombosen der Lungenarterienäste nicht Ursache, sondern Folge der Parenchymveränderungen der typischen Pneumonomykosis aspergillina ist, eine Auffassung, die von den meisten Autoren geteilt wird (wobei er nicht bestreitet, daß auch einmal ein sekundäres Einwuchern des Pilzes in

primär entstandene Thromben möglich ist). An der weiteren Ausbreitung der Nekrose in Gebiete, wo keine direkte Pilzwucherung nachzuweisen ist, dürfte aber die Thrombose, vor allem die der kleineren Gefäße, nicht ganz unbeteiligt sein. Denn durch die daraus resultierende schlechte Blutversorgung des noch ungeschädigten Gewebes, sowie durch die Blutung infolge von Ruptur arrodierter Gefäße, ist die Tatsache, daß aus einem vom Pilz hervorgerufenen, kleinen nekrotischen Bezirk ein immer größerer hervorgeht, erklärt.

Daß im vorliegenden Falle ein Ansiedeln des Pilzes von den Atemwegen aus stattgefunden hat, ist aus dem mikroskopischen Befund mit Sicherheit festzustellen. Größere Bronchien sind ganz mit Pilzhyphen angefüllt und aus ihrer radiären Anordnung mit dem Zentrum im Bronchus selbst ist der Einwand, daß sie vielleicht vom Gewebe aus in diesen eingewachsen sind, auszuschließen. Von den Bronchien aus, wo durch das reichliche Vorhandensein von Sauerstoff die besten Bedingungen für das Wachstum gegeben sind, haben sich die Pilzhyphen nach allen Richtungen hin ausgebreitet.

Um die Wirkungsweise des Pilzes auf das Gewebe zu erklären, müssen zwei Momente berücksichtigt werden: erstens bedingt der Pilz durch sein rapides und rücksichtsloses Wachstum einen rein mechanischen Reiz, der schon allein die Gewebsveränderungen zu erklären imstande wäre. Als zweiter Punkt wäre die Toxinwirkung zu nennen. Schon lange ist es bekannt, daß die verschiedenen Pilzarten giftige Stoffe produzieren und in ihrem Nährsubstrat echte Toxine bilden. So fanden B o d i n und G a u t i e r, daß der Aspergillus fumigatus ein Gift bildet gegen das Kaninchen, Ratten, Mäuse und Meerschweinchen, Katzen und Hunde sehr empfindlich sind, während Tauben, deren große Empfindlichkeit gegen die Sporen bekannt ist, gar nicht reagieren. (Katzen und Hunde sind gegen die Sporen unempfindlich.) Beweisend für diese Toxinbildung ist, wie E s s e r glaubt, auch die Tatsache, daß morphologisch, in den von Pilzen befallenen Gebieten völlige Nekrotisierung und schließliche Einschmelzung eintritt, und daß die Nekrose über das Gebiet der eigentlichen Schimmelwucherung hinausreicht, ferner die im Schrifttum mehrfach geschilderten pneumonischen und haemorrhagischen Randzonen. Meiner Ansicht nach ist für die Gewebsveränderung, vor allen Dingen für die weit über das Gebiet des Schimmelwachstums hinausreichende Nekrose mit ihrer Demarkationszone, nicht ausschließlich nur die Toxinwirkung verantwortlich zu ma-

chen, sondern, wie ich oben schon darlegte, sind für das weitere Ausdehnen der Nekrose die thrombosierten Gefäße für die demarkierende Entzündung die Nekrose als solche verantwortlich. Es wird sich wahrscheinlich bei der Gesamtwirkung des Pilzwachstums um verschiedene Vorgänge handeln, die teils mechanischer, teils toxischer Art sind. Da aber diese Kräfte immer gleichzeitig wirken, ist es wohl nicht möglich, eine spezielle Veränderung mehr der mechanischen, eine andere mehr der toxischen zuzuschreiben.

Es wäre jetzt noch die im vorliegenden Falle geringe Ausbildung der Demarkationslinie zu erwähnen, die doch bei den meisten Autoren bis jetzt zu finden war. Das Vorkommen dieses Befundes hat ja auch W ä t j e n erklärt, als er die Bedingungen untersuchte, unter denen es zu einer Ansiedelung, Vermehrung und Ausbreitung dieser Pilze kommt. Er hebt hervor, wie dies oben schon erwähnt wurde, daß die krankmachenden Eigenschaften eines Parasiten oder allgemeiner gefaßt eines Infektionserregers, wesentlich bestimmt wird durch die Organ- und Körperbeschaffenheit des Infizierten. Es kommt darauf an, ob der Körper schon durch irgend eine Krankheit in Mitleidenschaft gezogen ist. Er fährt fort: „Die allgemeine körperliche Reaktionsbereitschaft wird in der mehr oder minder lebhaften, entzündlichen Zone zum Ausdruck kommen, die sich um diesen nekrotischen Bezirk, der Pilzmyzelien enthält, entwickeln wird. Wir werden die stärkste Entwicklung entzündlicher Vorgänge erwarten, bei reaktionsbereitem Gesamtorganismus und lebhafter, unter günstigen Bedingungen vor sich gehender Pilzentwicklung, und können den Wechsel im geweblichen Verhalten der von Pilzen befallenen Organe als den Ausdruck des mehr oder minder ungleichen Kräfteausgleiches zwischen Erreger und Organismus ansehen". Die entzündliche Demarkationszone kann bei erheblich ausgedehnter Nekrose verhältnismäßig geringfügig sein, bei Personen, die durch anderweitig schwere Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogen sind. Für die Richtigkeit dieser Erklärung kann der hier behandelte Fall als Beispiel herangezogen werden. Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, war der Gesamtorganismus der Patientin durch zwei sehr schwere Krankheiten sehr geschwächt. — Einerseits durch den schweren Diabetes, der sogar schon zum Coma geführt hatte, und andererseits durch die Pyonephrose, die auch die dauernd hohen Temperaturen bedingte, so daß die durch die Pilzansiedelung bedingte Nekrose keine lokale Reaktion in

Form einer leukozytären Demarkationslinie um diesen Bezirk hervorrufen konnte.

Wichtig erscheint mir auch die Frage, zu welchem Zeitpunkt die Pilzinvasion stattgefunden hat. Doch ist diese kaum zu beantworten, da sich ja während des Lebens keine sicheren Anhaltspunkte für den Beginn der Infektion ergeben haben. Beweisend könnte hierfür nur ein positiver Sputumbefund (Sporen oder Mycelien) sein. Dies war bis jetzt nur in sehr wenigen Fällen der Literatur möglich. Wir sind hier also nur auf den mikroskopischen Befund angewiesen. Ich glaube, daß hier der vom nekrotischen Gewebsverband frei in einem von diesem gebildeten Hohlraum liegende, nekrotische Gewebsfetzen einen Hinweis geben kann, ferner der Umstand, daß schon makroskopisch eine Erweichung des Knotens zu erkennen war. Wenn man sich auf den Standpunkt Saxers stellt, der durch seine mannigfaltigen Untersuchungen zu dem Endergebnis kam, daß zuerst ein solider Nekroseherd vorhanden ist, sekundär es dann aber durch Sequestrierung zur Höhlenbildung komme, so wäre die makroskopisch festgestellte Erweichung und der mikroskopisch beobachtete Sequester als der Beginn des zweiten Stadiums anzusehen. Es wäre wohl, wenn die Patientin noch länger gelebt hätte, auch in diesem Falle das Endstadium, die Höhlenbildung erreicht worden. Da aber dieser Befund nicht einheitlich ist, d. h. daß man neben gänzlich zerfallenen Partien, in denen überhaupt keine Gewebsstruktur nachzuweisen war, auch Bezirke fand, in denen trotz der Nekrose die Organstruktur als solche noch nachzuweisen war, glaube ich, daß man auch die Ansicht Saxers, daß das Fehlen jeder Zerfallserscheinung, die wohlerhaltenen Struktureinzelheiten des nekrotischen Gewebes, das Erhaltensein der elastischen Fasern, dafür zu sprechen scheint, daß die betreffende Affektion noch ziemlich jung ist, für diesen Fall verwerten muß. Es muß nach den gemachten Ueberlegungen der Schluß gezogen werden, daß es sich im vorliegenden Falle um einen älteren und einen jüngeren Prozeß handelt, die beide fließende Uebergänge besitzen. Ob nun eine Zweitinfektion stattgefunden hat, oder ob es sich hier nur lediglich um das Weiterwachsen von Pilzhyphen handelt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. (Das letztere scheint das Wahrscheinliche zu sein.) Erwähnenswert ist noch die Geruchlosigkeit des Erweichungsprozesses, die bei allen beobachteten Fällen festgestellt werden konnte. Es ist dies ein nie fehlendes Symptom und kann zur Unterscheidung von der gewöhnlichen Lungengangrän benutzt werden. (De Bary hat festgestellt, daß

das Pilzfeld, wenn es sich entwickelt hat, ein mächtiges Absorbens für Schwefelwasserstoff ist.)

Nachdem nun im Vorhergehenden versucht wurde, die Gewebsveränderungen zu erklären, soweit dies durch mikroskopische Präparate, die ja nur einen Zustand in dem wirklichen Geschehen wiedergeben und nicht den Entwicklungsvorgang selbst zeigen, möglich ist, muß noch die Frage gestellt werden, welche Vorbedingungen erfüllt sein müssen, um eine derartige Krankheit auszulösen. Diese Frage hat um so mehr Berechtigung, als man einerseits weiß, daß es sich um eine verhältnismäßig seltene Krankheit handelt, andererseits aber festgestellt ist, daß die Pilzsporen massenhaft in der Luft vorhanden sind, und somit dauernd Gelegenheit zur Infektion gegeben ist. Es müssen demnach besondere Bedingungen erfüllt sein, um diesem Krankheitsprozeß die Möglichkeit zur Entwicklung zu geben.

Askanazy unterscheidet eine allgemeine und lokale Disposition. Die allgemeine Disposition würde gegeben sein, durch Erkrankungen, die in ihrem Verlauf den Körper derartig zu schwächen vermögen, daß sie den eindringenden Pilzsporen keinen Widerstand zu bieten vermögen. Es kommen hier vor allem in Betracht der Diabetes, der von den meisten Autoren genannt wird, chronische Sepsis, chronische Ruhr, Karzinom usw. Die lokale Disposition ist gegeben durch praeexistierende Krankheitsherde, die der Luft zugänglich sind, letzteres ist vor allem bei den sekundären Bronchopneumonomykosen immer vorhanden. Esser glaubt, daß wohl in jedem Fall morphologisch nicht faßbare Veränderungen in den Atemwegen angenommen werden dürfen, dafür spreche, daß die Lungenverschimmelung ganz überwiegend bei schwer heruntergekommenen Kranken gefunden werden. Neben der allgemeinen und lokalen Disposition kommt, wie dies aus den in der Literatur beschriebenen Fällen hervorgeht, noch eine erhöhte Infektionsmöglichkeit hinzu. Neben den Taubenmästern und Haarkämmern (die vor allem von den französischen Forschern erwähnt werden), kommen noch die Getreidearbeiter im allgemeinen in Betracht. Einschränkend muß noch gesagt werden, daß die erhöhte Infektionsfähigkeit bei weitem nicht bei allen Fällen ermittelt werden konnte. Daß die Quantität des eingeführten Materials eine gewisse Rolle spielt, hat schon Lichtheim auf Grund seiner Tierversuche festgestellt. Er berichtet: „Nur da wo die Sporen in größerer Menge ins Blut gelangen, entsteht die ihnen eigentümliche allgemeine Erkrankung. Hieraus resultiert wieder der Umstand, daß die Quantität des eingeführten

Materials in weit entscheidenderer Weise bestimmend wird für den Verlauf und den Ausgang des Prozesses, wie dies bei den Spaltpilzen der Fall ist. Jeder ausgekeimten Spore entspricht ein Herd und die Menge der Entzündungsherde ist es eigentlich, die das Tier tötet. Dies gilt in seiner vollen Reinheit allerdings nur für die Aspergillus mykosen." Als letzter Punkt der auch die Seltenheit erklären würde, kommt noch die konstitutionelle Beschaffenheit des betreffenden Individuums hinzu. Für die Tiere wurde dies schon von Lichtheim festgestellt. Doch bin ich mir vollständig bewußt und möchte mich ganz der Auffassung Saxer anschließen, daß man nicht ohne weiteres von den experimentell beim Tier erzeugten Mykosen Schlüsse ziehen kann auf die beim Menschen spontan zum Ausbruch gekommenen, genau so wenig, wie dies bei den Spaltpilzen der Fall ist.

Für den vorliegenden Fall wäre die allgemeine Disposition vor allen Dingen durch den Diabetes gegeben, der ja, wie oben schon erwähnt wurde, an erster Stelle der zu den Lungenmykosen prädisponierenden Krankheiten genannt wird. Ob es nun seine allgemein schwächende Wirkung ist, oder ab er als Stoffwechselerkrankung und der darauf beruhenden Veränderung des Gesamtchemismus auf die Ansiedelung und die Entwicklung der Schimmelpilze einen Einfluß hat, läßt sich nicht nachweisen (daß ein veränderter Chemismus eine Bedeutung hat, wurde auch von Teutschlaender bei seinem Fall von Mukormykosen des Magens angenommen). Als zweite Krankheit, die durch die hohen Temperaturen besonders schwächend wirkt, wäre die Pyonephrose zu nennen. Für die lokale Disposition waren keine Anhaltspunkte zu finden, nur die Bronchitis purulenta, die vielleicht das Ansiedeln begünstigte, aber nicht im Sinne eines schweren Lungenleidens (wie Tuberkulose, Emphysem oder Bronchiektasien) Berücksichtigung finden kann. Die erhöhte Infektionsmöglichkeit konnte im vorliegenden Falle nicht mehr festgestellt werden.

Als letzte Frage bleibt noch zu entscheiden, ob es sich um einen primären oder sekundären Fall der Autoren handelt. Es stehen sich, wie in der historischen Abhandlung erwähnt, gegenüber die Ansicht Podacks: als primäre Schimmelmykosen sind alle diejenigen aufzufassen, wo Pilze in wenig oder garnicht veränderten Gebieten auftreten. Typisch dafür ist der solide Herd. Sekundär sind die Fälle, wo der Pilz auf dem Boden gröberer Lungenveränderungen sich ansiedelt. Typisch hierfür sind als Endergebnis die geruchlosen Gangränhöhlen. Demgegenüber

stellt Saxer den Begriff der typischen Mykosen auf: Primäre Gewebsschädigung und Nekrose durch die Einwirkung der Pilze. Sequestrierung und Entleerung des abgestorbenen Teiles, und dadurch das Zustandekommen der geruchlosen Gangränhöhlen. (Doch möchte ich darauf hinweisen, daß Saxer ein sekundäres Ansiedeln des Pilzes nicht von vornherein ablehnt, wie die meisten Autoren glauben; und zwar beweist dies die Erklärung Saxers: „Es ist a priori naturgemäß nicht abzulehnen, daß auch eine sekundäre Verschimmelung nekrotischen Lungengewebes stattfinden kann.") Lang und Grubauer unterscheiden Fälle, die durch ausgedehntes Pilzwachstum unmittelbar zum Tode führen, von solchen, bei denen ein anderes Krankheitsbild vorherrscht und die Pilze nur Nebenbefunde sind. Für Esser ist jeder Fall primär, wo die Schimmelpilzansiedelung in unverändertem oder nur wenig verändertem Gewebe zustande kommt, ohne daß er wie Podack eine bestimmte Gewebsveränderung bei den primären Fällen für charakteristisch hält.

Der vorliegende Fall würde demnach in die Gruppe der primären Bronchopneumonomykosen fallen, denn der Schimmelpilz hat sich in einer durch Bronchitis gering veränderten Lunge angesiedelt. Dafür beweisend ist erstens, daß in beiden Lungen außer den durch den Pilz hervorgerufenen Herden im mikroskopischen und makroskopischen Befund keinerlei Veränderungen nachzuweisen waren. Zweitens die Anordnung des nekrotischen Gewebes. Denn genau wie eine Entzündung auf einen Fremdkörperreiz hin sich als eine Reaktion konzentrisch um diesen abspielt, so kann man die Exsudation und die Nekrose wegen der fast konzentrischen Anordnung ebenfalls als Reaktion auf den in der Mitte liegenden Reiz, sei er nun toxischer oder rein mechanischer Art, auffassen. In das Einteilungsschema von Lang und Grubauer läßt sich der vorliegende Fall schlecht unterbringen. Denn einerseits haben andere schwere Erkrankungen das Bild beherrscht, die wohl an und für sich bei längerer Dauer die unmittelbare Todesursache hätten bilden können. Andererseits war aber auch der Pilzbefund nicht nebensächlich, denn er hat durch die von ihm hervorgerufene Bronchopneumonie die unmittelbare Todesursache zur Folge. So gut und zweckentsprechend die Einteilung von Lang und Grubauer auch ist, so lassen sich doch nicht, wie der vorliegende Fall deutlich zeigt, alle Krankheitsbilder hierin unterbringen. Die Einteilung Saxers ist wohl für die wenigsten Fälle dieser Art geeignet, und wird auch von den meisten neueren Autoren niemals mehr

verwandt. Die alte Podack'sche Auffassung in der besseren Fassung von Esser scheint mir am besten und zweckentsprechendsten zu sein.

Der vorliegende Fall wäre demnach eine

primäre Bronchopneumonomykose.

Literatur.

1. Askanazy, M., Die pathogenen Schimmelpilze. (Aschoffs Lehrbuch für allgemeine Pathologie. 2. Aufl. 1928.)
2. Beitzke, Aschoffs Lehrbuch. Bd. II. 1923.
3. Bergmann, R. u. Henschen, F., Zur Casuistik der Lungen-Aspergillose. (Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 73. 1930.) Heft 4.
4. Esser, A. Ein Fall von primärer Lungengangrän (Aspergillus). (Virchow Archiv 257.) 1925.
5. Lang u. Grubauer, Ueber Mukor und Aspergillusmykose der Lungen. (Virchow 245. 1933.)
6. Lichtheim, Ueber pathogene Schimmelpilze. (Berl. Kl. Wochenschr. Nr. 9. 1882.) (Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 7. 1883.)
7. Saxer, Pneumonomykosis aspergillina. Fischer Jena 1900.
8. Schöppler, H., Pneumonomykosis aspergillina. (Ztrbl. f. Bakt. Originale Bd. 82.) 1919.
9. Teutschlaender, Mukormykose des Magens. (Mitt. a. d. Grenzgebieten der Med. u. Chirur.) 29. Bd. 2. Heft. 1916.
10. Virchow, Beiträge zur Lehre von den bei Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. (Virch. 9.)
11. Wätjen, J., Zur Kenntnis der Gewebsreaktion bei Schimmelmykosen. (Virch. 268.) 1928.

Lebenslauf.

Geboren am 11. Dezember 1907 als Sohn des Schiffsmaschinisten Heinrich Bauer in Niederburg Kreis St. Goar.

Nach 2jähriger Volksschulzeit in Oberwesel am Rhein besuchte ich die Bürgerschule und vom Herbst 1917 ab das humanistische Gymnasium in Mannheim, in welchem ich im Frühjahr 1927 die Reifeprüfung ablegte.

Zunächst studierte ich 4 Semester in Heidelberg und zuletzt 1 Semester in München Naturwissenschaft mit den Hauptfächern: Mathematik und Physik, ferner Chemie als Nebenfach.

In meinem 6. akademischen Semester wandte ich mich dem Studium der Medizin zu. Nach 3 vorklinischen Semestern in Heidelberg machte ich die ärztliche Vorprüfung.

Nach 5 klinischen Semestern legte ich im Herbst 1933 das ärztliche Staatsexamen in Heidelberg ab.